

Статья поступила в редакцию 16.04.2014

УДК: 006.9:615.07:543.429.23

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА ПРИ АТТЕСТАЦИИ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ

В статье описаны источники неопределенности основных этапов количественных измерений методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Показано, что метод ЯМР эффективен при измерении мольного отношения компонентов, относительной весовой доли компонента и абсолютного содержания компонента при аттестации стандартных образцов.

Ключевые слова: метод ядерно-магнитного резонанса, стандартный образец, суммарная стандартная неопределенность количественного измерения методом ЯМР, мольное отношение компонентов, относительная доля компонента, абсолютное содержание компонента.

Важнейшей проблемой государственного контроля качества лекарственных средств (ЛС) является обеспечение лабораторий стандартными образцами состава и свойств веществ и материалов (СО). Стандартным образцом называется образец материала (вещества), достаточно однородный и стабильный по отношению к одному или нескольким определенным свойствам, которые были установлены, чтобы он был пригодным для предполагаемого использования в измерительном процессе [1]. Свойства СО могут быть количественными или качественными (например, идентичность веществ или образцов). В настоящее время Международная организация законодательной метрологии (МОЗМ), Международная организация по стандартизации (ИСО), организации Метрической конвенции – Международный комитет мер и весов (МКМВ) и МБМВ выделяют СО в качестве самостоятельных «измерительных эталонов» [2]. Поэтому они играют ключевую роль в обеспечении качества на протяжении всего «жизненного цикла» ЛС, начиная от его разработки и заканчивая контролем качества ЛС на рынке страны. СО, применяемые непосредственно для проведения анализа ЛС, подразделяют на фармакопейные СО – ФСО (используются для проведения официальных анализов и для аттестации вторичных (рабочих) СО) и рабочие СО (калибруются по ФСО и используются только для рутинных анализов в пределах предприятия – производителя ЛС). Следует констатировать, что вместе с отечественными субстанциями с фармацевтического рынка России исчезли и отечественные ФСО, вместо них стали применять зарубежные (Европейская, Британская, Украинская фармакопеи, Фармакопея США). Зарубежные ФСО с установленным значением содержания/активности вещества предназначены для определения этого вещества в лекарственном препарате по методикам, описанным в соответствующих фармакопеях, и не могут быть использованы для других методик без соответствующей проверки.

Кузьмина Н.Е.

Ведущий эксперт ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, д-р хим. наук ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Россия, 127051, г. Москва, Петровский бул., 8
Тел.: 8 (495) 234-61-04, доб. 31-50;
8 (499) 190-35-50
E-mail: nek1961@yandex.ru

Моисеев С.В.

Эксперт 1-й категории ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, канд. хим. наук, доцент ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Россия, 127051, г. Москва, Петровский бул., 8
Тел.: 8 (495) 234-61-04, доб. 31-50;
8 (499) 190-35-50
E-mail: MoiseevSV@expmed.ru

Яшкир В.А.

Начальник лаборатории ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, канд. хим. наук, доцент ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Россия, 127051, г. Москва, Петровский бул., 8
Тел.: 8 (495) 234-61-04, доб. 31-50;
8 (499) 190-35-50
E-mail: Yashkir@expmed.ru

Осинцева Е.В.

Заведующий отделом ГССО ФГУП «УНИИМ», канд. хим. наук Россия, 620000, г. Екатеринбург, ул. Красноармейская, 4
Тел.: (343) 350-60-68, 350-26-18
E-mail: gssso@uniiim.ru

Другое ограничение в использовании зарубежных ФСО связано с их дороговизной и длительными сроками поставки производителем. Поэтому дальнейшее развитие фармацевтического рынка и системы государственного контроля обращения лекарственных средств в РФ затруднено без решения вопроса о создании системы ФСО в Российской Федерации.

Разработка и экспертиза качества отечественных ФСО требуют применения новейших методов исследования, соответствующих современному уровню развития науки и технологий. Одним из перспективных методов является метод ядерно-магнитного резонанса, основанный на поглощении радиочастотного электромагнитного излучения ядрами образца с ненулевым магнитным моментом, помещенного в постоянное магнитное поле. Этот метод вследствие высокой селективности хорошо зарекомендовал себя при определении химических параметров первичных СО (таких, как структурная формула, эмпирическая формула и молекулярная масса) [3], однако он практически не используется в нашей стране при аттестации количественных свойств ФСО.

Цель данной работы – описать метрологические характеристики метода ЯМР, позволяющие использовать его при аттестации свойств ФСО, применяемых в количественных измерениях.

Измерением называется совокупность операций, имеющих целью определение значения величины [4]. Конкретная величина, подлежащая измерению, называется измеряемой величиной, а значение, приписываемое измеряемой величине и полученное путем измерения, – результатом измерения. Логическая последовательность операций, описанная в общем виде, которая выполняется при выполнении измерений, называется методом измерения [4]. В качестве показателя точности метода измерений в настоящее время используют показатели неопределенности измерений [4–5]. Неопределенность ($u(y)$) – это параметр, связанный с результатом измерений и характеризующий разброс значений, которые с достаточным основанием могут быть приписаны измеряемой величине [4]. Неопределенность представляет собой выражение того факта, что для данной измеряемой величины и для данного результата измерения существует не одно, а бесконечное множество значений, рассеянных вокруг результата измерения, которые согласуются со всеми наблюдениями и исходными данными. Если результат измерения зависит от значений еще каких-либо величин, помимо измеряемой, неопределенности измерения этих величин вносят вклад в неопределенность результата измерения. Сами величины, которые не являются измеряемыми, но

влияют на результат измерения измеряемой величины, называют влияющими величинами. К влияющим величинам относятся величины, связанные с измерительными эталонами, образцовыми веществами и справочными данными, от которых может зависеть результат измерения, а также от таких явлений, как кратковременные флуктуации параметров измерительного прибора, и таких величин, как температура окружающей среды, атмосферное давление и влажность [4]. В рамках концепции неопределенности понятие «погрешность измерения» трактуют как отклонение результата измерения от действительного значения измеряемой величины (значения, приписываемого конкретной величине и принимаемого как имеющее неопределенность, приемлемую для заданных целей). Предполагается, что случайная погрешность возникает из непредсказуемых временных или пространственных изменений влияющих величин, в то время как систематическая погрешность возникает в результате известного действия влияющей величины на результат измерения. Разнообразие источников измерений включает в себя [4]:

- а) неполное определение измеряемой величины;
- б) несовершенную реализацию определения измеряемой величины;
- в) непрезентативность выборки (измерения проводят на образце, не представляющем измеряемую величину);
- г) неточное знание влияния условий окружающей среды на результат измерения или неточное измерение величин, характеризующих эти условия;
- д) субъективная систематическая погрешность (вносимая оператором при снятии показаний аналоговых приборов);
- е) конечную разрешающую способность или порог чувствительности прибора;
- ж) неточные значения, приписанные эталонам и стандартным образцам;
- з) неточные значения физических констант и других параметров, полученных из сторонних источников и используемых при обработке данных;
- и) аппроксимации и предположения, используемые в методе и методике измерений (измерительной процедуре);
- й) изменчивость в повторных наблюдениях при, казалось бы, неизменных условиях измерений.

Эти источники необязательно являются независимыми.

По реализации определения измеряемой величины измерения делят на прямые и косвенные. Прямым измерением называют измерение, при котором искомое



значение величины получают непосредственно от средства измерений [6]. За измеряемую прямым измерением величину принимают среднее арифметическое значение исправленных результатов измерений (полученных после введения поправок в целях устранения систематических погрешностей) [7]. При косвенном измерении искомое значение физической величины A находят на основании результатов измерений аргументов $a_1, \dots, a_j, \dots, a_m$, связанных с искомой величиной уравнением $A = f(a_1, \dots, a_j, \dots, a_m)$ [8]. Функция f может быть известна из теоретических предпосылок или установлена экспериментально. Входные величины (аргументы), от которых зависит выходная величина A , также можно рассматривать как измеряемые величины, и они тоже могут зависеть от других величин, включая поправки и поправочные коэффициенты на систематические эффекты, что усложняет вид функциональной зависимости f , которая, таким образом, никогда не может быть в явном виде определена полностью [4]. Результат косвенного измерения \tilde{A} вычисляют по формуле [8]:

$$\tilde{A} = \sum_{i=1}^m b_i \tilde{a}_i \quad (1)$$

где \tilde{a}_i – среднее арифметическое измерения аргумента a_i ;

m – число аргументов.

В случае косвенного измерения неопределенность результата зависит от неопределенности измерения аргументов.

В рамках одного и того же метода можно проводить как прямое, так и косвенное измерения. Например, в гравиметрическом методе прямого измерения подлежащая определению составная часть испытуемого образца выделяется в виде нерастворимого соединения и определяется его масса. Гравиметрический метод косвенного измерения основан на том, что два или несколько компонентов испытуемого образца, подвергающихся одной и той же химической обработке, претерпевают неодинаковое изменение масс; массу одного из компонентов рассчитывают по разнице масс испытуемого образца до и после химической обработки. В методе ЯМР измеряемой величиной является отношение интегральных интенсивностей сигналов, которое равно отношению молярных долей магнитно эквивалентных ядер структурных фрагментов, обуславливающих сигналы. Отношение интегральных интенсивностей (относительную интегральную интенсивность) сигналов можно измерять непосредственно (прямое измерение) или косвенно. Например, нормативные документы [9–11] регламентируют прямое и косвенное измерения

методом ЯМР (прямой и косвенный методы) содержания твердого жира в растительных маслах, животных жирах и продуктах их переработки. В первом случае измеряют отношение интегральной интенсивности сигналов протонов твердой фазы испытуемого образца и суммарной интегральной интенсивности протонов твердой и жидкой фаз. При косвенном измерении методом ЯМР измеряют относительную интегральную интенсивность протонов жидкой фазы и дальнейший расчет содержания твердого жира осуществляют путем сравнения с образцом, содержащим только жидкий жир. При количественном анализе ФСО методом ЯМР определение содержания примеси относительно основного компонента или абсолютного содержания примеси (основного компонента) в испытуемом образце ФСО осуществляют прямым измерением. В первом случае непосредственно измеряют отношение интегральных интенсивностей сигналов примесного и основного компонентов; во втором случае – отношение интегральных интенсивностей сигнала примесного (основного) компонента ФСО и сигнала вещества – внутреннего стандарта. Косвенно измеряют содержание компонента ФСО как доли (молярной или весовой) в смеси установленных компонентов, суммируя при этом результаты прямого измерения относительной интегральной интенсивности сигналов каждого из компонентов ФСО.

Следует отметить, что количественные измерения методом ЯМР можно проводить, оценивая содержание как компонентов ФСО, так и структурных фрагментов активного компонента ФСО, влияющих на его свойства. Например, фармакокинетические свойства гидроксипроксиэтилкрахмалов (ГЭК), используемых в качестве плазмозаместителей, зависят от содержания гидроксипроксиэтильных групп в макромолекулах ГЭК. Гидроксипроксиэтирование замедляет процесс ферментного гидролиза ГЭК, продлевая тем самым время циркуляции препарата в кровотоке [12]. Степень гидроксипроксиэтирования ГЭК характеризуется двумя параметрами: молярным замещением (отношением количества гидроксипроксиэтильных групп к общему количеству α -D-глюкопиранозных фрагментов в макромолекулах ГЭК) и степенью замещения (отношением числа замещенных гидроксипроксиэтильным радикалом α -D-глюкопиранозных звеньев к их общему числу). Молярное замещение методом ЯМР определяют на основе прямого измерения отношения интегральной интенсивности сигналов аномерных протонов α -D-глюкопиранозных фрагментов ГЭК и интегральной интенсивности остальных протонов ГЭК [13]. Степень замещения ГЭК измеряют косвенно на основе результатов прямого измерения относительных интегральных интенсивностей аномерных протонов

незамещенных и замещенных по разным позициям α -D-глюкопиранозных фрагментов ГЭК [13].

Измеряемая величина связана с количественной характеристикой анализируемого вещества определенной функциональной зависимостью (градуировочной функцией). Например, в титрометрическом методе анализа, основанном на введении в точно измеренный объем раствора анализируемого вещества точно отмеренного объема раствора известной концентрации титранта, измеряемая величина (объем титранта) связана с количественной характеристикой анализируемого вещества (его массой) двумя функциональными зависимостями: зависимостью между объемом, массой и концентрацией ($m = cV$); зависимостью между массой титранта и массой анализируемого вещества (стехиометрическое уравнение реакции). Методы, которые не нуждаются в экспериментальном определении градуировочной функции, называют абсолютными [14]. Абсолютные методы количественного анализа (гравиметрии, кулонометрии, титрования и т.д.) опираются на известные функциональные зависимости и не используют образцы сравнения для построения градуировочной функции между измеряемой величиной и количественной характеристикой анализируемого вещества [15]. Можно сказать, что в абсолютных методах функциональная зависимость существует только в виде алгоритма численного расчета. Гораздо более распространен случай, когда из теории известен в лучшем случае общий (и при этом зачастую приближенный) вид градуировочной функции, а ее параметры (применительно к данным конкретным условиям анализа) либо заранее неизвестны вообще, либо известны лишь ориентировочно, с точностью, не удовлетворяющей возможностям метода и требованиям к результатам анализа. В таких случаях необходимо устанавливать градуировочную функцию экспериментально, эмпирически, как правило, непосредственно перед проведением анализа, поскольку она может сильно зависеть от его условий. Такие методы называют относительными, а процедуру экспериментального построения градуировочной функции – градуировкой. Поэтому можно сказать, что абсолютные методы – это методы, не требующие градуировки, а относительные – нуждающиеся в ней [14]. Например, хроматографические методы количественного анализа являются относительными, так как они используют образцы сравнения для построения градуировочной функции между измеряемой величиной (площадью пика хроматограммы) и количественной характеристикой анализируемого вещества. Неопределенность результата измерения относительным методом, в отличие от неопределенности результата измерения

абсолютным методом, включает в себя неопределенности, связанные с приготовлением образцов сравнения и построением градуировочной функции (неточность значений, приписываемых эталонам и стандартным образцам, непрезентативность выборки и т.д.).

Метод ЯМР является абсолютным методом измерения мольного отношения анализируемых компонентов испытуемого образца, а также весового содержания одного компонента относительно другого компонента или относительно смеси компонентов, так как функциональные зависимости между измеряемыми величинами (относительными интегральными интенсивностями) и указанными количественными характеристиками точно известны. Мольное отношение компонентов смеси (n_i/n_j) равно отношению нормированных интегральных интенсивностей сигналов этих компонентов (S'_i/S'_j) [16]:

$$n_i/n_j = S'_i/S'_j \quad (2)$$

Нормировку проводят по числу магнитно эквивалентных ядер в структурном фрагменте, обуславливающим измеряемый сигнал. Например, относительную интегральную интенсивность сигнала метильной группы делят на 3, третбутильной группы – на 9 и т.д. Нормировка не нужна при совпадении числа магнитно эквивалентных ядер в структурных фрагментах анализируемых компонентов.

Весовую долю одного анализируемого компонента испытуемого образца относительно другого анализируемого компонента (X_{ij}) определяют по формуле:

$$X_{ij} = M_i S'_i / M_j S'_j \quad (3)$$

где M_i и M_j – молекулярные массы компонентов смеси i и j .

Мольную ($X_{i, \text{мол}}$) и весовую ($X_{i, \text{масс}}$) доли анализируемого компонента i в смеси известных n компонентов испытуемого образца определяют по формулам [16]:

$$X_{i, \text{мол}} = S'_i / \sum S'_n, \quad X_{i, \text{масс}} = S'_i M_i / \sum M_n S'_n \quad (4)$$

где $n = 1, \dots, i, \dots, n$

В случае измерения абсолютного содержания анализируемого компонента в испытуемом образце ФСО (безотносительно к его составу) метод ЯМР является относительным, поскольку для построения градуировочной функции между измеряемой относительной интегральной интенсивностью анализируемого компонента и числом его молей в испытуемом образце используют образец сравнения (внутренний стандарт), число молей которого устанавливают по отношению взвешенной навески внутреннего стандарта к его молекулярной массе [16]:



$$X_{\text{масс}} = (S'_i/S'_{\text{ст}})(m_{\text{ст}}/m_{\text{обр}}M_{\text{ст}})M_i, \quad (5)$$

где $(S'_i/S'_{\text{ст}})$ – отношение нормированных интегральных интенсивностей анализируемого компонента и внутреннего стандарта;

$m_{\text{ст}}, m_{\text{обр}}$ – навески внутреннего стандарта и испытуемого образца;

$M_{\text{ст}}$ и M_i – молекулярные массы внутреннего стандарта и анализируемого компонента.

Неопределенность результата измерения в рамках конкретного метода рассчитывается как сумма неопределенностей всех этапов выполнения измерения [5], из которых основными являются пробоподготовка, определение измеряемой величины и обработка данных. Пробоподготовка при измерении мольного отношения анализируемых компонентов испытуемого образца, а также весового содержания одного компонента относительно другого компонента или относительно смеси установленных компонентов методом ЯМР заключается в растворении испытуемого образца в подходящем растворителе и не включает в себя ни одного количественного измерения. Поэтому этап пробоподготовки выполнения этих количественных измерений не влияет на суммарную неопределенность результата измерения. При измерении абсолютного содержания анализируемого компонента в испытуемом образце методом ЯМР вклад в неопределенность результата измерения вносят взвешивание навесок испытуемого образца и внутреннего стандарта и чистота внутреннего стандарта. Таким образом, суммарная стандартная неопределенность количественного измерения абсолютного содержания анализируемого компонента в испытуемом образце (например, основного компонента в ФСО) выше, чем суммарная стандартная неопределенность количественного измерения мольного отношения анализируемых компонентов испытуемого образца и весового содержания одного компонента относительно другого компонента (примеси относительно основного компонента ФСО или относительно смеси установленных компонентов).

Единичное измерение в рамках метода ЯМР осуществляется ЯМР-спектрометром, который должен быть предварительно поверен. Поверку производят в соответствии с определенными стандартами (техническими условиями) и испытывают на соответствие характеристик требованиям этих стандартов. Соответствие требованиям проверяют в испытаниях путем сравнения с эталонным средством измерения, для которого в стандарте указывают максимально допустимую инструментальную неопределенность [4].

Следует подчеркнуть, что проверяемые характеристики ЯМР-спектрометра (величина соотношения сигнал/шум (S/N), разрешение спектральной линии, положение пика ЯМР-сигнала) не требуют проводить градуировку средства измерения по эталонам или аттестованным СО, имеющим прослеживаемость к соответствующим национальным или международным эталонам, или в случае отсутствия последних – к принятым опорным значениям единиц СИ. Результат измерения методом ЯМР выражается в виде отношения к принятому эталону количества вещества (моль); он является безразмерным, и его неопределенность не содержит вклада, связанного с градуировкой ЯМР спектрометра. Принято считать, что неопределенность, приписанная результату измерения, выраженному в виде отношения к принятому эталону, может быть существенно меньше неопределенности, которая имела бы место при выражении результата измерения в единицах СИ [4].

Этап обработки данных при измерении мольного отношения анализируемых компонентов испытуемого образца, а также весового содержания одного компонента относительно другого компонента или относительно смеси установленных компонентов методом ЯМР не вносит вклад в суммарную неопределенность результата измерения, поскольку представляет собой выполнение алгоритма численного расчета и не связан с экспериментальным установлением функциональной зависимости между измеряемой величиной и количественной характеристикой анализируемого вещества. Обработка данных при измерении абсолютного содержания анализируемого компонента в испытуемом образце включает в себя сравнение числа молей анализируемого компонента с числом молей внутреннего стандарта. Следует отметить, что градуировочная функция строится на основе одной реперной точки (в отличие от хроматографических методов), поэтому неопределенность, связанная с этапом обработки данных, не содержит вклада от непрезентативности выборки, используемой при построении градуировочной функции. Вклад в суммарную неопределенность результата измерения неточности значений навесок испытуемого образца и внутреннего стандарта учтен на этапе пробоподготовки. Следовательно, этап обработки данных при измерении абсолютного содержания анализируемого компонента в испытуемом образце не влияет на суммарную неопределенность результата.

Суммарная неопределенность $u_c(n_i/n_j)$ измерения мольного отношения анализируемых компонентов i и j испытуемого образца и весового содержания одного компонента относительно другого компонента

методом ЯМР равна неопределенности этапа определения измеряемой величины – стандартной неопределенности количественного измерения отношения интегральных интенсивностей сигналов компонентов смеси $u(S_i/S_j)$ [17]:

$$u_c\left(\frac{n_i}{n_j}\right) = \frac{n_x}{n_y} \sqrt{\left(\frac{u(S_i/S_j)}{S_i/S_j}\right)^2} \quad (6)$$

Стандартная неопределенность интегрирования (измерения отношения интегральных интенсивностей сигналов) $u(S_i/S_j)$ поверенным ЯМР-спектрометром зависит от ряда факторов (субъективной системной погрешности, вносимой оператором, конечной разрешающей способности прибора, аппроксимаций и приближений алгоритма интегрирования, предусмотренного программным обеспечением и т.д.), вклад которых падает при увеличении величины S/N (отношения между интенсивностью определенного сигнала в ЯМР-спектре и случайных колебаний в области спектра, не содержащего сигналов от анализируемого вещества). В процессе валидации метода количественной ЯМР спектроскопии была установлена функциональная зависимость $u(S_i/S_j)$ от величины S/N [17–18]:

$$u\left(\frac{S_i}{S_j}\right) = 0,25 + \frac{100}{S/N}. \quad (7)$$

Таким образом, чтобы неопределенность интегрирования не превышала 1 %, величина S/N не должна быть ниже 150.

Следует отметить, что при низком уровне измеряемых количеств анализируемого вещества возрастает вклад неопределенности, связанный с предусмотренным программным обеспечением алгоритмом интегрирования. При интегрировании «крылья» сигнала, где спектральная плотность ниже среднеквадратичного отклонения шума, обрезаются. У слабого сигнала вклад обрезанных «крыльев» в общую интегральную интенсивность существенен, что приводит к недооценке мольной доли компонента, рассчитанной на основе относительной интегральной интенсивности этого сигнала. В результате изучения прецизионности количественных измерений содержания минорных компонентов методом ЯМР в условиях внутрилабораторной воспроизводимости [19] было установлено, что при уровне концентраций анализируемого минорного компонента 0,01 мольного процента по отношению к основному веществу смеси неопределенность результата измерения повышается до 5 %. При дальнейшем понижении измеряемых количеств анализируемого компонента точность измерения резко падает из-за невозможности соблюдения стандартных

условий интегрирования ($S/N \geq 150$) и роста вклада систематических ошибок в суммарную неопределенность количественного измерения методом ЯМР.

Суммарная стандартная неопределенность измерения абсолютного содержания анализируемого компонента в испытуемом образце равна сумме неопределенностей этапов пробоподготовки и определения измеряемой величины. Предоставление результатов измерения должно сопровождаться прослеживаемостью к соответствующим национальным или международным эталонам или, в случае отсутствия последних, – к принятым опорным значениям единиц СИ.

Таким образом, оценивание неопределенности результата измерения методом ЯМР нельзя рассматривать как типовую задачу, требующую применения одной стандартной математической процедуры.

Выводы

Анализ источников неопределенности результатов измерений методом ЯМР спектроскопии позволяет сделать следующий вывод: данный метод можно эффективно использовать при аттестации свойств ФСО, применяемых в количественных измерениях. Круг влияющих величин, повышающих неопределенность результата измерения методом ЯМР, резко сужен по сравнению с методами, традиционно используемыми при аттестации значения стандартных образцов (титрометрического, гравиметрического, хроматографических). В большинстве случаев он не требует установления и демонстрации прослеживаемости результатов измерений и контроля факторов, связанных со взвешиванием проб; чистотой реактивов, градуировкой, калибровкой средств измерений, калибровкой (поверкой) мерной посуды. Преимуществом метода ЯМР является одновременное решение таких задач аттестации первичных СО, как характеристика вещества, определение содержания органических примесей, определение содержания остаточных органических растворителей в рамках одного эксперимента. Ограничением метода ЯМР является его применимость только к органическим соединениям. Кроме того, количественная оценка содержания примесей в ФСО методом ЯМР распространяется на соединения, не содержащиеся в дейтерированных растворителях, при этом сигналы примесей ФСО не должны перекрываться с сигналами основного компонента. Последнее достигается подбором условий ЯМР эксперимента (варьированием температуры, концентрации, растворителя, pH раствора, анализируемого ядра, введением шифт-реагентов и т.д.).



ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р 8.694–2010 (Руководство ИСО 35:2006) ГСИ. Стандартные образцы материалов (веществ). Общие статистические принципы определения метрологических характеристик.
2. РМГ 72–2007. Оценка измерительных возможностей национальных органов по метрологии на основе метрологических характеристик стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов. М.: Стандартинформ, 2009.
3. “01/2008:51200 – Reference standards”. *European Pharmacopoeia*. 7th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2001. P. 2984.
4. ГОСТ Р 54500.3–2011 / Руководство ИСО/МЭК 98-3:2008. Неопределенность измерения. Ч. 3. Руководство по выражению неопределенности измерения. М.: Стандартинформ, 2012.
5. Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях [2-е изд., 2000] / пер. с англ. СПб.: ВНИИМ им. Д.И. Менделеева, 2002. 149 с.
6. Федеральный закон № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений» от 26 июня 2008 г. Ст. 2.
7. ГОСТ Р 8.736–2011 ГСИ. Измерения прямые многократные. Методы обработки результатов измерений. Основные положения.
8. МИ 2083–90 ГСИ. Измерения косвенные. Определение результатов измерений и оценивание их погрешностей.
9. ГОСТ Р 953158–2008. Масла растительные, жиры животные и продукты их переработки. Определение содержания твердого жира методом импульсного ядерно-магнитного резонанса. М.: Стандартинформ, 2009.
10. ИСО 8292-1–2008. Животные и растительные жиры и масла. Определение содержания твердого жира методом импульсного ядерно-магнитного резонанса. Ч. 1. Прямой метод.
11. ИСО 8292-2–2008. Жиры и масла животные и растительные. Определение содержания твердого жира методом импульсного ядерного магнитного резонанса. Ч. 2. Косвенный метод.
12. Yuruk K., Almac E., Ince C. “Hydroxyethyl starch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation”. *Transfusion Alternatives in Transfusion Med.* 2007. Vol. 9. № 3. Pp. 164–172.
13. Прокофьев Е.П., Юрин О.А. Определение степени замещения и молярного замещения в оксиэтилированных крахмалах методом ЯМР ^1H . // Хим.-фарм. журн. 1990. Т. 24. № 7. С. 82–84.
14. Гармаш А.В., Сорокина Н.М. Метрологические основы аналитической химии. 3-е изд., испр. и доп. М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2012. 47 с.
15. Химическая энциклопедия. Т. 2 / отв. ред. И.Л. Кнунянц. М.: Большая российская энциклопедия, 1990. С. 432.
16. “01/2009:2009:20233 – Nuclear magnetic resonance spectrometry”. *European Pharmacopoeia*. 7th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2011. P. 2984.
17. Malz F. and Jancke H. “Validation of quantitative nuclear magnetic resonance”. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2005. Vol. 38. Pp. 813–823.
18. Crouch R., and Russell D. *Easy, precise and accurate quantitative NMR. Application note*. Santa Clara: Agilent Technologies Inc. [USA], 2011. P. 4.
19. Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Крылов В.И., Яшкир В.А., Меркулов В.А. Возможности метода ЯМР-спектроскопии при определении минорных компонентов смесей // Журн. аналит. химии. 2014. Т. 69. № 11. С. 30–38.

THE POSSIBILITY OF THE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE METHODS USING FOR REFERENCE STANDARDS CERTIFICATION

N.E. Kuzmina, S.V. Moiseev, V.A. Yashkir, E.V. Osintseva

The article describes the uncertainty sources for the main stages of quantitative measurements by NMR method. It is shown that the NMR method is effective for measuring of the components molar ratio, the components relative weight portion and the components absolute content during the reference standards certification.

Key words: Nuclear magnetic resonance spectroscopy method, reference standard, the combined standard uncertainty for quantitative measurement by NMR method, components molar ratio, the relative portion of the component, the components absolute content.